

Rak trzustki-nowe akcje i projekty Europejskie

EWA MAŁECKA-PANAS

KLINIKA CHORÓB PRZEWODU POKARMOWEGO, KATEDRA GASTROENTEROLOGII
UM W ŁODZI

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States



Anne F. Peery,¹ Seth D. Crockett,¹ Alfred S. Barritt,¹ Evan S. Dellon,¹ Swathi Eluri,¹ Lisa M. Gangarosa,¹ Elizabeth T. Jensen,¹ Jennifer L. Lund,² Sarina Pasricha,¹ Thomas Runge,¹ Monica Schmidt,¹ Nicholas J. Shaheen,¹ and Robert S. Sandler¹

¹University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina; and ²Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, North Carolina

Table 7. Causes of Death From Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Diseases in the United States, 2012

Rank	Cause of death	Deaths (underlying cause), n	Deaths (contributing cause), n	Crude rate (per 100,000)	ICD-10 codes
1	Colorectal cancer	51,139	58,816	16.6	C18.0-C21.0
2	Pancreatic cancer	38,797	40,301	12.4	C25.0-C25.9
3	Malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts	22,973	24,771	7.3	C22.0-C22.9
4	Hepatic fibrosis/cirrhosis (all-cause)	17,495	34,251	5.6	K74.0-K74.6
5	Alcoholic liver disease	17,419	22,851	5.5	K70.0-K70.9
6	Esophageal cancer	14,649	15,789	4.7	C15.3-C15.9
7	Gastric cancer	11,191	12,057	3.6	C16.0-C16.9
8	Vascular disorders of the Intestine	7846	14,466	2.5	K55.0-K55.9
9	<i>Clostridium difficile</i> colitis	7739	12,050	2.5	A04.7
10	Gastrointestinal hemorrhage, unspecified	7721	27,732	2.5	K92.2
11	Chronic hepatitis C	7292	17,788	2.3	B18.2
12	Paralytic ileus and intestinal obstruction	6074	15,592	1.9	K56.0-K56.7
13	Hepatic failure (acute and chronic)	4117	24,227	1.3	K72.0-K72.9
14	Ulcers (gastric/duodenal/peptic)	2892	5850	0.9	K25-K28
15	Acute pancreatitis	2844	5392	0.9	K85.0-K85.9
16	Diverticular disease	2773	4567	0.9	K57.0-K57.9
17	Perforation of intestine (nontraumatic)	2121	5491	0.7	K63.1
18	Malignant neoplasms of gallbladder	2102	2227	0.7	C23
19	Cholecystitis	2043	3239	0.7	K81.0-K81.9
20	Fatty change of liver-not elsewhere specified	1241	2593	0.4	K76.0

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States



Anne F. Peery,¹ Seth D. Crockett,¹ Alfred S. Barritt,¹ Evan S. Dellon,¹ Swathi Eluri,¹ Lisa M. Gangarosa,¹ Elizabeth T. Jensen,¹ Jennifer L. Lund,² Sarina Pasricha,¹ Thomas Runge,¹ Monica Schmidt,¹ Nicholas J. Shaheen,¹ and Robert S. Sandler¹

¹University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina; and ²Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, North Carolina

Table 6. Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Cancer Statistics

Cancer site	Incidence rate (new cases/100,000) ^a	New case estimate (per year) ^b	Prevalence ^c	Lifetime risk of developing cancer	% Surviving 5 years
Colon and rectum	43.7	136,830	1,162,426	4.7	65
Pancreas	12.3	46,420	43,538	1.5	7
Liver and intrahepatic bile ducts	7.9	33,190	45,942	0.9	17
Stomach	7.5	22,220	74,035	0.9	28
Esophagus	4.4	18,170	34,551	0.5	18
Small intestine ^d	2.1	9160	—	0.2	65

NOTE: a. Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2008–2012. b. Data from American Cancer Society, 2013. c. Data from American Cancer Society, 2013. d. Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2008–2012.

Problem PDAC

- ▶ PDAC jest czwartą przyczyną zgonu z powodu nabłonkowych nowotworów złośliwych w świecie zachodnim
- ▶ Czas 5-cio letniego przeżycia jest bardzo niski -6% *Siegel 2013*, ale istnieją różnice w Europie
 - ▶ Estonia 3-7%
 - ▶ Słowenia u kobiet 1,3%
 - ▶ Czechy 7,5% *Carrato 2015* –wpływ wczesnego rozpoznawania i poprawy standardów leczenia?
- ▶ Złe rokowanie wynika z braku skutecznej chemioterapii i późnego rozpoznania
- ▶ Rozpoznanie jest zwykle stawiane w chwili, gdy guz jest zaawansowany miejscowo i obecne są przerzuty jawne lub sukliniczne *Yachida 2010*
- ▶ Resekcja chirurgiczna jest obecnie jedyną szansą na przedłużenie czasu przeżycia, ale tylko u 15–20% chorych ze świeżym rozpoznaniem guz jest resekcyjny *Alexakis 2004*
- ▶ Nawet w tej grupie średni czas przeżycia wynosi 20–22 miesięcy *Hidalgo 2010*

Genetyka PDAC

- ▶ Zmiany genetyczne indukują karcinogenezę i determinują fenotyp choroby
- ▶ Te same zmiany dotyczą PanIn i choroby zaawansowanej!
- ▶ U wszystkich: geny „kierujące”: K-ras, CDKN2, p53 i SMAD4 oraz pozostałe, charakterystyczne dla poszczególnych guzów-heterogenność patologii
- ▶ U niektórych chorych istnieje podatność rodzinna
- ▶ Zwierzęce modele :te same mutacje odtwarzają ten sam fenotyp guza-choroba genetyczna

Zmiany genetyczne w PDAC *Fokas 2015*

63 mutacje

12 ścieżek
sygnałowych

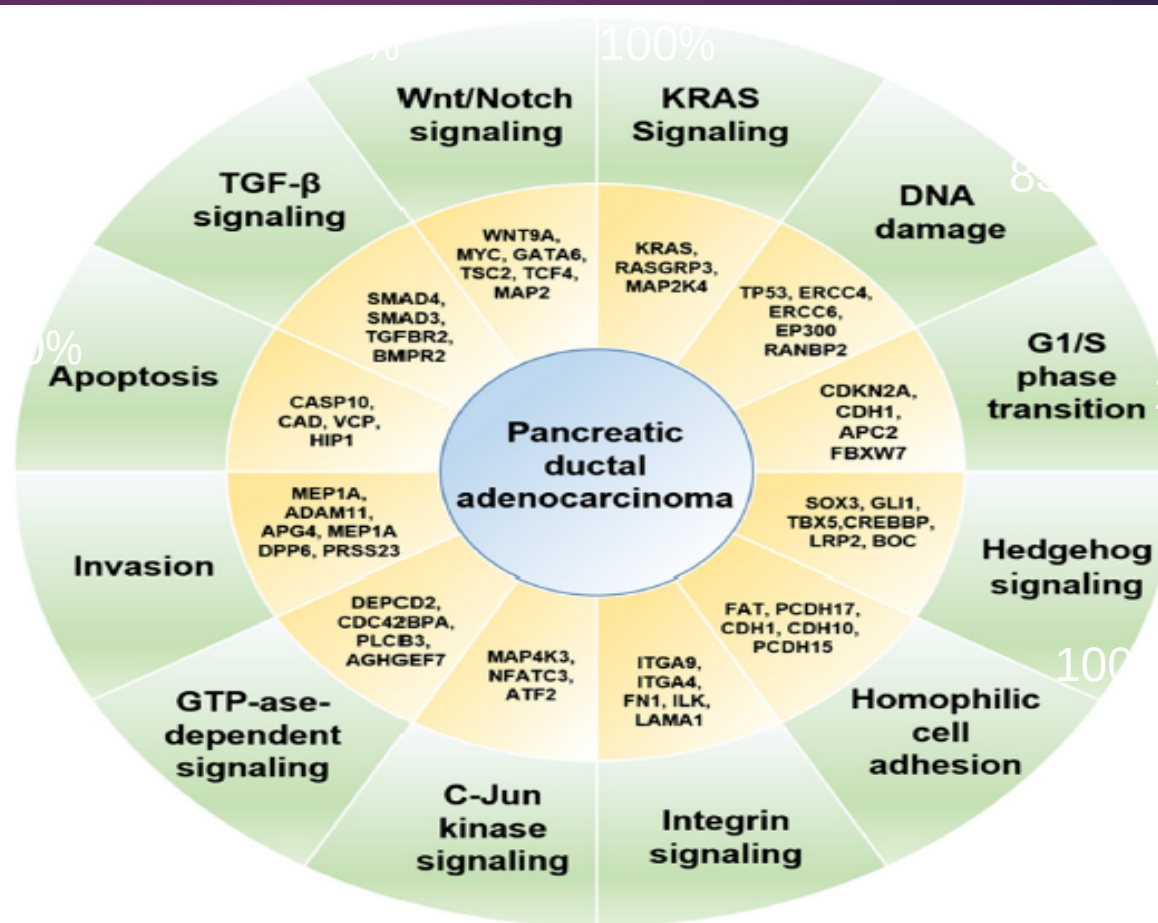
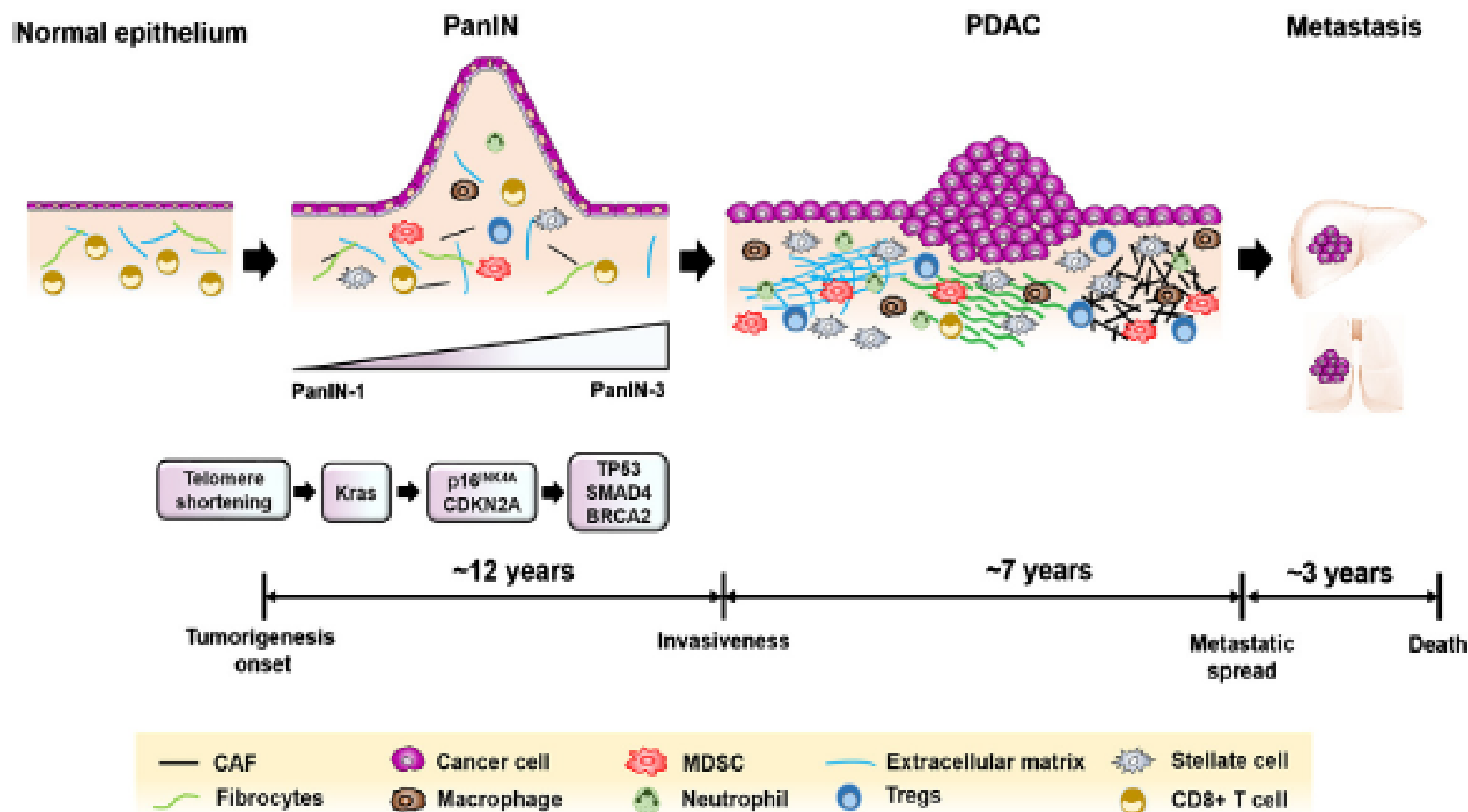


Fig. 1. A human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) contains an average of 63 genetic alterations. These have been assigned to a core set of 12 major signalling pathways as revealed by global genomic analyses of 20,735 genes in 24 human PDAC samples [37]. The incidence of alterations in these 12 pathways is as follows: Kras — 100%, TGF-β — 100%, Sonic Hedgehog signalling — 100%, Wnt/Notch signalling — 100%, G1/S-phase transition regulation — 100%, apoptosis — 100%, c-Jun N-terminal kinase signalling — 96%, invasion — 92%, DNA damage control — 83%, homophilic cell adhesion — 79%, small GTPase Ras-independent signalling — 79% and integrin signalling — 67%.

Sekwencja wydarzeń w karcinogenezie trzustki *Fokas 2015*



Podścielisko stymuluje immunosupresję, wzrost guza, przerzuty;
czas od pierwszych zmian genetycznych do zgonu chorego: 22 lata !

Odrębność patologii PDAC *Verbeke* 2015

- ▶ Wysoce rozproszony charakter wzrostu
- ▶ Obszary gruczołowe otoczone masywnym włóknieniem, zwłaszcza słabo zaznaczone granice
- ▶ Duże różnice w ocenie między patologami
- ▶ Inaczej niż w RJG patologia rzadko stosowana w ocenie regresji guza

Problemy chirurgii PDAC

- ▶ Po resekcji guza zajęcie linii cięcia 10-80% *Evans 2009, Oettle 2007, Verbeke 2012*
 - ▶ Dobór chorych
 - ▶ Badania obrazowe przed zabiegiem
 - ▶ Techniki chirurgiczne
 - ▶ Ocena histopatologiczna
- ▶ Czynniki ryzyka zajęcia linii cięcia: wysoki stopień T, rozmiar guza, terapia neoadjuwancyjna, a obniżenie- wysoki stopień referencyjności ośrodka: akademicki, Instytuty specjalistyczne *Merkow 2013*
- ▶ Dla poprawy jakości chirurgii trzustki: wskazane podawanie danych nt wyników ostatecznych w skali kraju do ośrodków chirurgicznych *Hall 2009, Chassin 2002*

Problemy chemioterapii PDAC

- ▶ Nowe leki: nab-paclitaxel, FOLFIRINOX
- ▶ Większość chorych słabo odpowiada na chemioterapię *Wolfgang 2013*
 - ▶ słabe unaczynienie i dostęp leków
 - ▶ Silne włóknienie
 - ▶ Obniżenie poziomu komórkowych białek transportowych (np. hENT1 dla gemcytabiny); niska ekspresja hENT1 w guzie - gorszy wynik leczenia gemcytabiną *Greenhalf 2014*
- ▶ ALE: zmniejszenie liczby komórek pościeliska - bardziej agresywne i szybko rosnące guzy! *Rhim 2014*

Ochronna rola zrębu przed progresją guza?

Leczenie neoadjuwancyjne-nowe spojrzenie

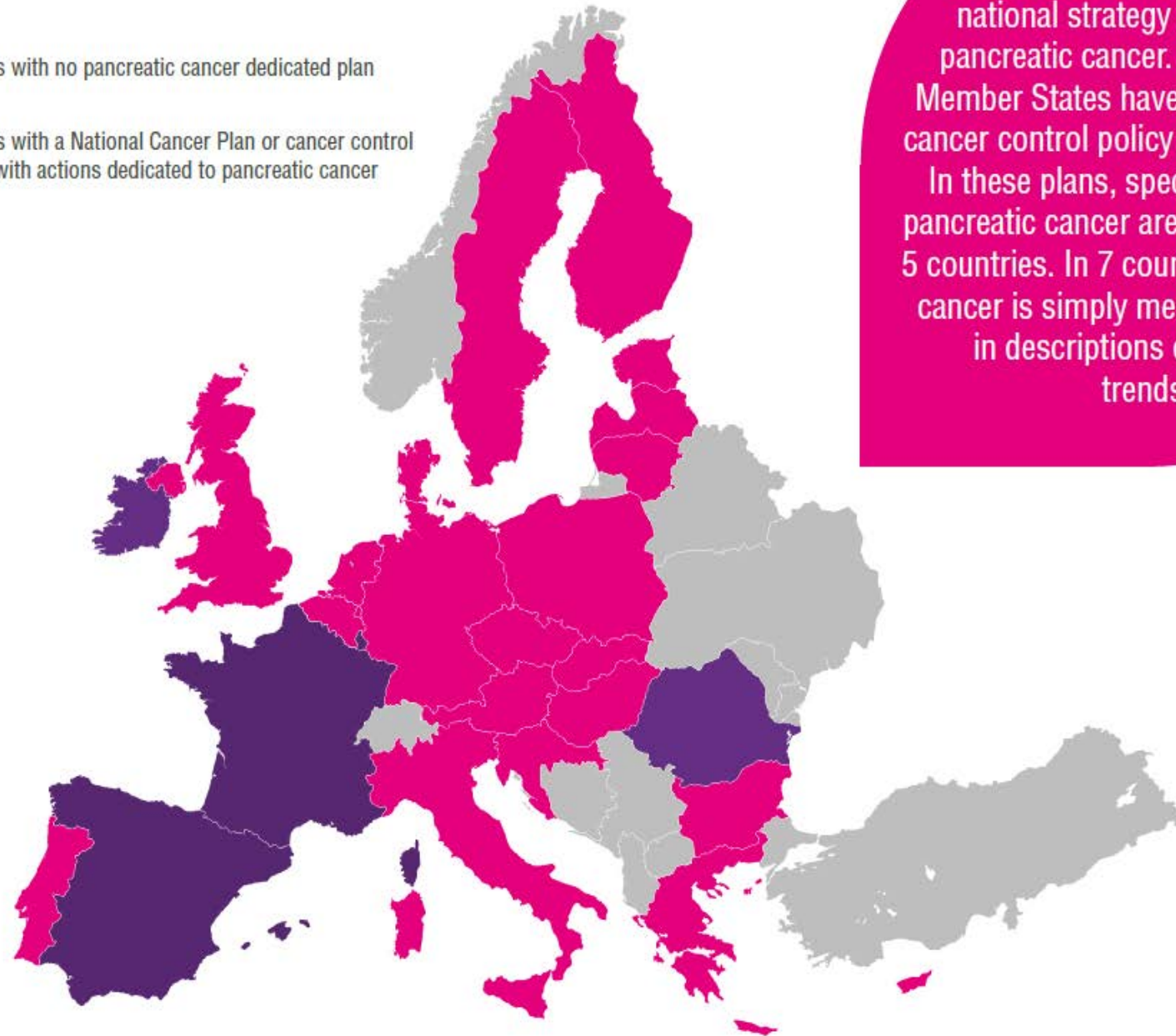
- ▶ 30–40% chorych z nieresekcyjnym PDAC wykazuje się cechami zaawansowania lokalnego .
- ▶ Proponuje się szybkie zastosowanie terapii systemowej
- ▶ Chemioradiacja przedoperacyjna skuteczna przy niezajętych naczyniach, obniża także oporność na chemioterapię zależną od niedotlenienia
- ▶ Zmniejszenie rozmiarów guza może poprawić resekcyjność
- ▶ Zmniejsza ryzyko nieszczelności zespolenia-włóknienie polekowe
- ▶ Ogranicza odsetek niepotrzebnych zabiegów operacyjnych obarczonych powikłaniami operacyjnymi , gdy w czasie leczenia choroba postępuje lub pojawiają się przerzuty

Deklaracja Europejskiej Platformy Raka Trzustki 2015

- ▶ Organizacja kampanii promujących wiedzę i świadomość choroby w społeczeństwach krajów członkowskich
- ▶ Ustalenie planów postępowania i poprawa znaczenia raka trzustki w narodowych programach zwalczania raka
- ▶ Poprawa wczesnej rozpoznawalności RT poprzez narodowe kampanie skierowane do pacjentów i lekarzy
- ▶ Poprawa jakości gromadzonych danych i rejestry narodowe RT
- ▶ Zwiększenie liczby projektów naukowych Europejskich i narodowych

A strong need for public policy support: no plans dedicated to pancreatic cancer today in the European Union.

- Countries with no pancreatic cancer dedicated plan
- Countries with a National Cancer Plan or cancer control policies with actions dedicated to pancreatic cancer



➡ There is, to date, no Member State with a national strategy dedicated to pancreatic cancer. Almost all EU Member States have implemented a cancer control policy at national level. In these plans, specific actions on pancreatic cancer are included in only 5 countries. In 7 countries, pancreatic cancer is simply mentioned, mostly in descriptions of mortality trends.

NOWE CELE BADAŃ EUROPEJSKICH

- ▶ Zbudowanie dobrze scharakteryzowanych kohort chorych w grupach wysokiego ryzyka
- ▶ Opracowanie właściwych i jednolitych sposobów gromadzenia materiału biologicznego dla biobanków
- ▶ Projekt DIAMOND wykrywania raka w populacji chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą, złożony do ostatniego programu UE Horizon 2020 call.
- ▶ Zbudowanie kohorty IPMN w celu identyfikacji i walidacji wczesnych markerów raka trzustki
- ▶ Opracowanie genomu raka trzustki

Podstawowe założenia projektu DIAMOND

- ▶ Badanie prospektywne w celu ustalenie częstości występowania PDAC, uzyskania materiału biologicznego i wykonania badań obrazowych w kohorcie osób ze świeżo wykrytą cukrzycą po 50 roku życia
- ▶ Skrócona nazwa: monitorowanie cukrzycy w celu wykrycia PDAC

FRIDAY, NOVEMBER 13, 2015



ABOUT • WORKING GROUPS • MEETINGS & EVENTS • TRAINING • DISSEMINATION • PANCREATIC CANCER

EUPancreas

EUPancreas is a COST Action (BM1204) that aims to unite pancreas cancer research groups across Europe and provides an innovative and unique platform for collaborating and sharing information, ideas and experience. 185 multidisciplinary members from:

- 22 EU countries
- 5 EU gov & non-gov institutions
- 3 Biotech companies



PANCREATIC CANCER EUROPE
The European Multi-Stakeholder Platform on Pancreatic Cancer

About us Work Streams Activities Country information Calendar Contact



Did you know that **Pancreatic Cancer** has the lowest survival rate of all cancers?

Pancreatic cancer is currently the 4th leading cause of death by cancer in Europe. If no action is taken, it is set to be 2nd by 2020². **Help us to reverse the Trend!**

raise awareness

INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES FOR CHRONIC PANCREATITIS

International (EPC-APA-JPS-IAP) Guideline Development Proposals

- ▶ The International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (EPC-APA-JPS-IAP) ma poparcie wszystkich Towarzystw.
- ▶ Celem jest wykreowanie nowego podejścia do PZT w celu bardziej pragmatycznego podejścia do rozpoznawania i diagnostyki oraz przyspieszenia opracowania nowych metod leczenia
- ▶ Początek: inicjatywa Davida Whitcomba “Chronic Pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition” [Authors: David C Whitcomb, Luca Frulloni, Pramod Garg, Julia B. Greer, Alexander Schneider, Dhiraj Yadav, Tooru Shimosegawa].
- ▶ Główne prace rozpoczną się na EPC 2016 w Liverpoolu (6-9 lipca 2016)
- ▶ Jest grupa opracowująca badania przesiewowe w kierunku RT u chorych z PZT

PANDoRa (the PANcreatic Disease ReseArch)
financed in the framework of the Genomic
Epidemiology Group, German Cancer Research
Center, Heidelberg, Germany (Personal
Investigator; dr Federico Canzian).

Poszukiwanie mutacji w PDAC z uwzględnieniem oceny całego genomu

“GRAP” study

- ▶ (Genetic Risk contribution to Alcoholic chronic Pancreatitis) –wieloośrodkowe badanie międzynarodowe, którego celem jest badanie ryzyka genetycznego alkoholowego zapalenia trzustki.
- ▶ Główny Badacz (PI): dr Jonas Rosendahl (Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum, Leipzig, Germany).

Akcje COST

- ▶ Akcje COST polegają na promowaniu integracji Europejskiej w zakresie badań naukowych w danej dziedzinie w oparciu o Memorandum of Understanding (MoU) zaakceptowanym przez rządy krajów COST lub krajów współpracujących, które chcą w Akcji uczestniczyć
- ▶ Każda Akcja COST posiada numer i tytuł

Zasady i Procedury COST

- ▶ Spotkania zainteresowanych badaczy
- ▶ Wsparcie finansowe spotkań, w tym udział lokalnego organizatora
- ▶ Krótkie wizyty Naukowe (STSM)

Rola struktur Unii Europejskiej w wykreowaniu prawdziwego postępu w badaniach, diagnostyce i leczeniu PDAC

- ▶ Cele do osiągnięcia do roku 2020
 - ▶ Kampanie służące poszerzeniu wiedzy i świadomości na temat PDAC w krajach członkowskich
 - ▶ Opracowanie planów zmierzających do zintegrowania działań krajów członkowskich i ustalenia zasad postępowania
 - ▶ Poprawienie wczesnej diagnostyki przez narodowe kampanie i chorych
 - ▶ Poprawa dotycząca zbierania danych i wprowadzenie rejestru PDAC w Europie
 - ▶ Zwiększenie liczby projektów naukowych nt PDAC ogólnoeuropejskich i krajowych

1. Raising awareness on pancreatic cancer

- Raise awareness in the general population through active promotion of awareness campaigns.
- Increase political awareness on pancreatic cancer in order to trigger political leadership and action on this disease.

➔ Pancreatic cancer has the lowest survival rate of all cancers and its prevalence is still expected to increase in decades to come².

2. Pancreatic cancer in cancer control policies: bridging the gaps

- Include pancreatic cancer in cancer control policies at EU and national level, more specifically in rare cancer initiatives.
- Develop national pancreatic cancer plans with measurable action plans, ensuring comprehensive standards of diagnosis and care across Europe.

3. Improving diagnosis of pancreatic cancer

- Increase awareness of pancreatic cancer towards the scientific and patient communities to enable earlier diagnosis.
- Develop pancreatic cancer training programs for treating physicians about symptoms and risk factors to improve earlier diagnosis.

➔ Pancreatic cancer has the **lowest survival rate** of all cancers, with a median survival rate of 3 to 6 months for a person diagnosed with metastatic pancreatic cancer. It is the only cancer whose **mortality is increasing in both sexes⁴**.

➔ Although survival rates in pancreatic cancer are very low, there are variations across Europe. 5-year survival rate in men can rank from 3% to 7% in countries such as Estonia. In women, this median survival rate ranks from 1.3% in Slovenia to 7.5% in Czech Republic³. This shows that early diagnosis and improved standards of care can make a difference in reaching higher survival rate for patients.

4. Implementing efficient data collection and pancreatic cancer registries

- Improve data collection on surgery and treatment of pancreatic cancer patients, supporting physicians and researchers' efforts to better understand the disease.
- Leverage EU-wide initiatives, such as the European Network of Cancer Registries, to support the development of national registries.

➔ Pancreatic cancer research receives less than 2% of all cancer research funding in Europe. In the UK, **£42 million** are allocated to breast cancer research, while **£5.2 million** go to pancreatic cancer research⁵.

5. Investing in pancreatic cancer research

- Increase allocation of funds for the research into pancreatic cancer in order to improve diagnosis and enable patients to receive treatment at an early stage of their disease.
- Create new funding streams within Horizon 2020 to support research on pancreatic cancer.

Pancreatic Cancer White Paper

- ▶ Opublikowano we wrześniu 2015 apel Europejskiego Towarzystwa Medycyny Spersonalizowanej w porozumieniu z EUPancreas COST Action do polityków, legislatorów, twórców regulacji w polityce zdrowotnej, aby stworzyli warunki do poprawy prewencji i poszerzyli dostęp do leczenia
- ▶ Zachęca on sponsorów do współpracy w celu finansowania działań zmierzających do zredukowania obciążenia PDAC chorych , ochrony zdrowia i społeczeństwa.

- ▶ WG1 Standaryzacja i szkolenie w zakresie narzędzi do badania PDAC, definicje histopatologiczne, kwestionariusze epidemiologiczne, standaryzacja procedur pozyskiwania materiału do biobanków dla dalszych badań (krew, materiał pooperacyjny)
- ▶ WG2 Utworzenie danych genomowych PDAC do badań i opracowania standaryzowanych technik i metod zintegrowanej analizy danych. Interakcje czynników genetycznych, środowiskowych, biologicznych i statystycznych
- ▶ WG3 Ustalenie populacji wysokiego ryzyka do prowadzenia badań z zastosowaniem biomarkerów celem wczesnej diagnostyki PDAC.
- ▶ WG4 Opracowanie wytycznych medycyny spersonalizowanej w leczeniu chorych z zastosowaniem danych PancreOs (Pancreatic Cancer Overall Survival Registry)
- ▶ Strona EUPancreas www.eupancreas.com



EUROPEAN COOPERATION IN SCIENCE AND TECHNOLOGY



- ▶ Warsztaty i szkolenia dla młodych naukowców
- ▶ Integracja grup sponsorów, przedstawicieli służby zdrowia, przemysłu, polityków i legislatorów dla PDAC i medycyny spersonalizowanej
- ▶ Publikacja ogłoszeń i broszur
- ▶ Ogłoszenia na Twitterze

The World Pancreatic Coalition will be launched in May 2016 during the AACR conference. Ali Stunt will be the Co-Chair of the inaugural meeting. Updated information will be published at eupancreas.com

The EUPancreas platform joins at present **245 European pancreatic cancer researchers**.
Twitter: @Pancreas has now 137 followers!

Forthcoming event

WG3: Training School on “Genomic Medicine”. May 3-7, Portoroz (Slovenia). Chair: Vita Dolzan. Everything is ready for this upcoming event. The COST Action will support the attendance of 4 EUPancreas trainees and 2 trainers. Topics cover epidemiology, pathogenesis/pathology, and treatment modalities for pancreas cancer. In addition, a satellite workshop “In vitro and in vivo models for development of novel diagnostic and therapeutic approaches” will be held. Have a look at the abstract book at eupancreas.com/training



Early Career Investigators (ECIs):

- ❖ EAPM Summer School on Personalised Medicine. Further information is available at eupancreas.com
- ❖ Travel grants to attend the European Pancreatic Club (EPC) are available for young investigators. See eligibility criteria at the meeting's website.

Upcoming Scientific Events:

- ❑ **9 to 12 June:** International Symposium on Pancreatic Cancer 2016. Glasgow, UK
- ❑ **29 June to 2 July:** ESMO World Congress on Gastrointestinal cancer. Barcelona, Spain
- ❑ **11 to 15 May:** AACR Pancreatic Cancer Special Conference. Orlando, USA

EUPancreas members will be participating in two new events.
Information will be provided shortly at eupancreas.com

- ❑ **22 to 23 June:** Panc4 (Pancreatic Cancer case-control consortium) meeting. Milan, Italy
- ❑ **6 to 9 July:** 48th meeting of the European Pancreatic Club (EPC). Liverpool, UK

New pancreatic cancer-related studies:

Publications acknowledging the “COST Action BM1204 EU-Pancreas”

 Benitz, et al. Polycomb repressor complex 1 promotes gene silencing through H2AK119 mono-ubiquitination in acinar-to-ductal metaplasia and pancreatic cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(10):11424-33.

Other publications:

 Vasen, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* April 2016 [Epub ahead of print]

 Jorgensen, et al. Is screening for pancreatic cancer in high-risk groups cost-effective? - Experience from a Danish national screening program. *Pancreatology* March 2016 [Epub ahead of print]

 Frampton, et al. Prospective validation of microRNA signatures for detecting pancreatic malignant transformation in endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration biopsies. *Oncotarget* April 2016 [Epub ahead of print]

Short-Term Scientific Missions (STSMs)

- ▶ Są to wizyty w różnych ośrodkach i laboratoriach krajów COST, zajmujących się badaniami nad trzustką w celu wsparcia istniejących sieci współpracy, skorzystania z dostępnego sprzętu, zapoznania się z nową techniką badawczą
- ▶ Adresowane do młodych naukowców
- ▶ Chętni muszą być zatrudnieni w macierzystym kraju w instytucjach aktywnie działających w COST i zaangażowani w program naukowy jako doktoranci, asystenci po doktoracie
- ▶
- ▶ Czas trwania wizyty od 5 dni do 3 miesięcy
- ▶
- ▶ <https://e-servces.cost.eu/stsm>).
- ▶

EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer)

- ▶ Pacjenci i rodziny wypełniają kwestionariusz i oddają próbkę krwi do badań genetycznych
- ▶ Uzyskują konsultację specjalistyczną i genetyczną
- ▶ Cele rejestru
 - ▶ Wsparcie chorych i rodzin przez ułatwianie uzyskania specjalistycznej, spersonalizowanej opieki
 - ▶ Sponsorowanie innowacyjnych badań naukowych
 - ▶ Prowadzenie kampanii na rzecz zmian, skuteczniejszej opieki i badań nad rakiem trzustki

Perspektywy na przyszłość

- ▶ Projekty światowe
- ▶ Badania wieloośrodkowe
- ▶ Postęp w poznaniu fenotypu biologicznego tego nowotworu
- ▶ Poprawa efektywności i liczby badań klinicznych
- ▶ Poprawa finansowania badań
- ▶ Edukacja i promocja problemu